

Klinische Prüfung einer pharmazeutischen Substanz (Tranquilizer)

Brigitte Reichert

1975



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41551907_0031

Aus dem Kreiskrankenhaus Starnberg und
der Medizinischen Poliklinik München

Klinische Prüfung einer pharmazeutischen Substanz
(Tranquilizer)

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Ludwig Maximilians-Universität zu München
in der gesamten Medizin

vorgelegt von
Brigitte Reichert
aus
München

Jahr
1974

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. K. Stuhlfauth
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. W. Seitz
Dekan:	Prof. Dr. W. Spann
Tag der mündlichen Prüfung:	4.2.1975



<u>Inhaltsverzeichnis</u>	Seite
I. SEROTONIN IM ZNS	1
II. ARZNEIMITTELTEST MIT GC 94	3
1. Die Testsubstanz	3
1.1. Chemische Struktur	3
1.2. Pharmakologisches Wirkungsspektrum	5
2. Klinische Prüfung der Testsubstanz GC 94	6
2.1. Versuchspersonen	6
2.2. Versuchsablauf	6
2.3. Dosierungsschema	7
2.4. Zeitliche Gliederung der Untersuchungen	8
3. Untersuchungsmethoden	11
3.1. Internistische Untersuchungen	11
3.2. Kreislaufkontrollen	11
3.3. Laborkontrollen	12
3.4. Neurologische Untersuchungen	13
3.5. Psychischer Befund	17
4. Untersuchungsergebnisse	22
4.1. Kontrolluntersuchungen	22
4.2. Kreislauffunktion	22
4.3. Laborwerte	25
4.4. Neurologische Funktionen	33
4.5. Ergebnisse des psychischen Befundes	38
5. Diskussion der Versuchsergebnisse	45
5.1. Psychotrope Wirkung	45
5.2. Phasenwirkung	46
5.3. Extrapiramidale Wirkung	48
5.4. Vegetative Regulationen	49

5.5. Herz und Kreislauf	49
5.6. Gastrointestinaltrakt	50
5.7. Urogenitaltrakt	52
5.8. Antiserotonin- und Antihistaminspezifische Eigenschaften	53
5.9. Vergleich mit anderen Psychopharmaka	54
III. ZUSAMMENFASSUNG	56
IV. LITERATURVERZEICHNIS	57

I. SEROTONIN IM ZNS

Es besteht zur Zeit großes Interesse für Pharmaka, die das Verhalten des Menschen beeinflussen können.

Viele dieser Substanzen dürften durch Änderung der Übertragung an synaptischen Verbindungen des Gehirns wirken. Mit Hilfe von histochemischen Methoden und einer Differentialzentrifugierung von Hirngewebe ist es gelungen, präzisere Angaben über die vermuteten Transmitter zu gewinnen. Sie werden an den Nervenendigungen freigesetzt und erregen die Neurone. Es handelt sich dabei um Acetylcholin, Noradrenalin, Dopamin, Serotonin und Prostaglandine. (41)

Durch Einwirkung bestimmter pharmazeutischer Präparate war es möglich die Konzentration dieser Überträgerstoffe zu ändern, und so weitere Beweise für deren Funktion im Zentralnervensystem zu liefern. (58)

Hier soll vor allem das Serotonin (5-Hydroxytryptamin bzw. 5HT) Beachtung finden, das in verhältnismäßig hoher Menge im Seitenhorn des Rückenmarks lokalisiert ist; ferner in den Raphekernen des Hirnstammes, den Nuclei suprachiasmatici des Hypothalamus und im Hippocampus. (22)

Mit der Entdeckung des Serotoninantagonisten Lysergsäure-Diäthylamid (LSD) wurde zum erstenmal die Aufmerksamkeit auf Zusammenhänge zwischen Verhaltensweisen und dem Serotoningehalt des Gehirns gelenkt, denn LSD hatte Halluzinationen und andere zentralnervöse Störungen ausgelöst.

Die Schwierigkeiten bei der weiteren Erforschung der 5-HT-Wirkungen lagen vor allem darin, daß kein Stoff bekannt war, der allein den Serotoninspiegel beeinflusste.

So entleerte das Alkaloid Reserpin zwar die 5-Hydroxytryptaminspeicher, gleichzeitig nahm aber auch der Noradrenalin- und Dopamingehalt des ZNS ab.

Umgekehrt steigerten die Monoaminoxidasehemmer neben der 5-HT Konzentration auch die Konzentrationen der anderen beiden biogenen Amine. (31)

Mittlerweile ist es gelungen, eine selektive Serotoninentspeicherung des Gehirns durch p-Chlorphenylalanin zu erreichen, welches die Umwandlung von Tryptophan in 5-Hydroxytryptophan, einer Vorstufe des Serotonins, blockiert.

Bei Versuchstieren verursacht p-Chlorphenylalanin einen langanhaltenden Wachzustand, was u.a. auf eine Rolle des Serotonins bei der Schlafentstehung hinweist. Beim Menschen gelang es bisher nicht auf diese Weise einen Wachzustand zu erzeugen. Auch andere psychische Veränderungen konnten nicht beobachtet werden.

Die Beziehung des Serotonins zu Gehirnfunktionen liegt also immer noch im Dunkeln. Es bestehen lediglich Hinweise dafür, daß es eine Überträgerfunktion in absteigenden Fasersystemen ausübt, welche die Entstehung autonomer Impulse im Seitenhorn des Rückenmarks zu hemmen vermag. (58)

Im Rahmen dieser Arbeit soll eine neue pharmazeutische Substanz zum erstenmal klinisch geprüft werden, die in den pharmakologischen Untersuchungen deutliche Anti-5HT-Eigenschaften bewiesen hat.

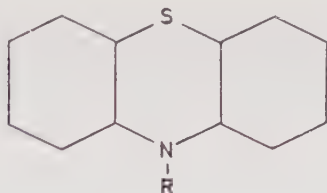
Die Frage ist nun, in welcher Weise sie den menschlichen Organismus beeinflussen wird.

II. ARZNEIMITTELTEST MIT GC 94

1. T e s t s u b s t a n z

1.1. Chemische Struktur

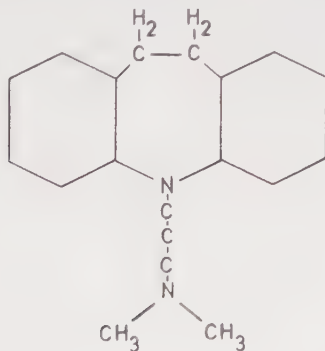
GC 94 ist eine tetracyclische Verbindung, die sich letztlich aus der Grundsubstanz der Phenothiazine ableiten läßt.



Phenothiazin

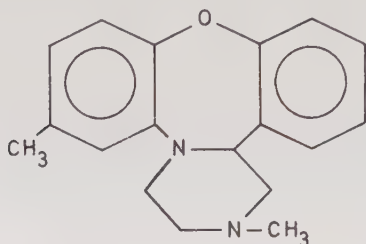
Durch den Einbau längerer Ketten am Stickstoffatom entstehen die klinisch wirksamen Phenothiazinderivate. Die Art der Seitenkette bestimmt die Wirkungscharakteristika wie Antihistamineigenschaften, extrapyramidale und neuroleptische Effekte. (31)

Veränderungen am Ringgerüst selbst, wie Einführung eines siebengliedrigen Zentralringes, führten zur Auffindung neuer psychotroper Substanzen, den Antidepressiva.



Imipramin
(Tofranil)

Eine entsprechende Abwandlung mit einem siebengliedrigen Zentralring finden wir auch bei der Testsubstanz GC 94.



GC 94

. maleate

Es handelt sich dabei um ein 2 (N), 7-dimethyl-1, 3, 4, 14b, tetrahydro-2H-pyrazino (1,2d)-dibenzo (b,f) (1,4) oxazepine maleate.

Die beiden randständigen Benzolringe entsprechen denen des Phenothiazins. Lediglich in Stellung 6 (nach amerikanischer Bezeichnung 7) ist eine Methylgruppe substituiert. Der mittlere Ring enthält im Gegensatz zu den Thymoleptica, die hier eine Brücke aus zwei Kohlenstoffen aufweisen, ein Sauerstoffatom. Die sonst bei psychotropen Substanzen der Phenothiazingruppe übliche aliphatische Seitenkette am Stickstoff ist bei GC 94 zu einem Pyrazinring geschlossen, der einen Kohlenstoff des Zentralringes miteinschließt.

Ob und inwieweit die Testsubstanz GC 94 psychoaktive Wirkungen zeigt, das sollen die folgenden pharmakologischen und klinischen Untersuchungsergebnisse beweisen.

1.2. Pharmakologisches Wirkungsspektrum von GC 94

Aus den pharmakologischen Studien über die peripheren Wirkungscharakteristika geht hervor, daß GC 94 ausgeprägte serotoninantagonistische und schwache histaminantagonistische Eigenschaften besitzt.

Beobachtungen der peripheren und zentralen Durchblutungsrate lassen auf eine hohe Anti-Noradrenalin-Wirkung schließen. Anticholinerge Effekte wurden bei den Tierversuchen nicht beobachtet.

GC 94 beeinflußt das Zentralnervensystem ähnlich einem Tranquilizer. Es dämpft die Gefühlsäußerungen der Tiere, setzt die Erregbarkeit herab (open field test) und mindert die Spontanmotilität. Durch Amphetamin hervorgerufenen Nagen wird schwächer und die motorische Koordination gestört. Daß GC 94 Parallelen zu den Tranquilizern aufweist, ist auch aus dem Fehlen eines Reserpinantagonismus ersichtlich. Im Gegensatz zu den meisten Psychopharmaka kann es jedoch unbedenklich mit Barbituraten kombiniert werden, ohne daß es zu einer nennenswerten Potenzierung der Barbituratwirkung kommt.

Das Testpräparat stimuliert ferner den Appetit, besitzt analgetische Wirkung und hemmt die Ovulation.

Da die Höhe der therapeutischen Dosis häufig nicht mit der im Tierversuch angewandten Substanzmenge übereinstimmt, und zentralnervöse pharmakologische Ergebnisse nicht ohne weiteres auf den menschlichen Organismus übertragbar sind, muß für die objektive Wirkungsanalyse einer pharmazeutischen Substanz ihre Erprobung am Menschen angesehen werden. (54)

2. Klinische Prüfung der Testsubstanz GC 94

Die erste klinische Prüfung von GC 94 erfolgte an 4 ausgewählten Versuchspersonen. Sie erstreckte sich über 25 Tage.

Obwohl für die Beurteilung eventueller, psychoaktiver Eigenwirkungen des Testpräparates eine Studie im häuslichen Milieu der Versuchspersonen ideal gewesen wäre, war eine derartige Versuchsdurchführung aus technischen und organisatorischen Gründen nicht möglich. Die vier Probanden wurden darum für einen Monat stationär in einem Kreiskrankenhaus aufgenommen.

2.1. Versuchspersonen

Versuchspersonen waren 2 Studentinnen und 2 Studenten im Alter zwischen 21 und 25 Jahren.

VP I	23 Jahre	männlich
VP II	21 Jahre	männlich
VP III	25 Jahre	weiblich
VP IV	22 Jahre	weiblich

2.2. Versuchsablauf

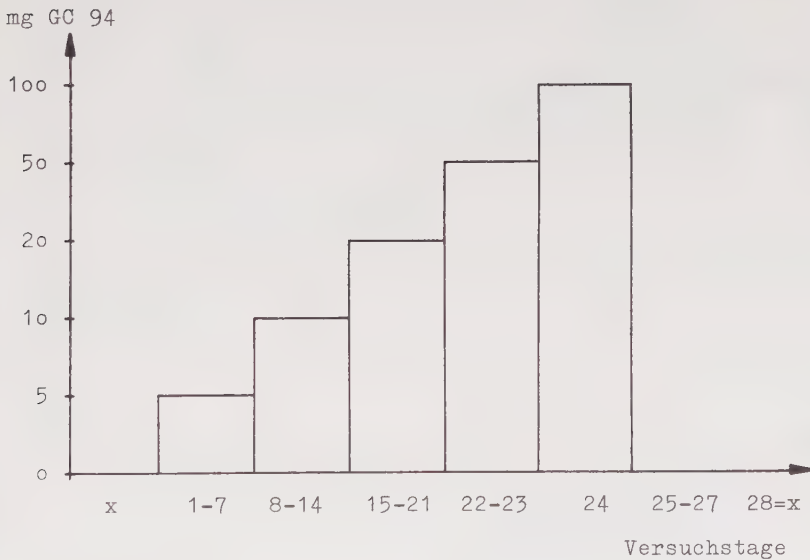
Der klinischen Prüfung von GC 94 ging ein Kontrolltag voraus, an dem die Eingangsuntersuchungen der Versuchspersonen durchgeführt, und die Laborwerte, ohne Einfluß eines Medikamentes, bestimmt wurden.

Dem Kontrolltag folgten 24 Versuchstage, an denen GC 94 in den Dosen 5mg, 10mg, 20mg, 50mg und 100mg verabreicht wurde. Nach jeweils 7 Tagen erfolgte eine Dosiserhöhung. Die Testmenge 50mg wurde 2 Tage, die höchste Testdosis 100mg nur einen Tag lang verabreicht.

Dann wurde GC 94 abgesetzt. Am 28.Tag, nach drei völlig medikations- und versuchsfreien Tagen, fanden analog den Anfangsuntersuchungen abschließende Kontrolluntersuchungen statt.

Die Applikation der Testsubstanz erfolgte ausschließlich in Tablettenform, per os. Die jeweilige Medikamentenmenge wurde dabei nicht auf mehrere Gaben über den Tag verteilt, sondern immer in gesamter Höhe gegen sechs Uhr morgens verabreicht.

2.3. Dosierungsschema



x = Kontrolltag

2.4. Zeitliche Gliederung der Untersuchungen

Kontrolltag

7.00	Blutabnahme (Großes Laborprogramm), Blutbild, Urinstatus, Blutzucker, Körpergewicht,
8.00	Röntgen-Thorax, EKG
9.00	Blutzucker
9.30	EEG
11.30	RR, Puls, Temperatur
13.00	Psychische Leistungstests
14.00	Blutzucker
14.30	Kreislaufregulationstest nach Schellong-Lüderitz
16.00	Stroboskop
17.00	Stroboskop
18.00	Stroboskop
19.00	RR, Puls, Temperatur
19.30	Internistische und neurologische Untersuchung

Es folgten 3 Versuchswochen, die von ihrem Aufbau her identisch waren.

1. bis 3. Woche

1. Tag

6.00	Medikation
7.00	RR, Puls, Temperatur, Körpergewicht
11.00	RR, Puls, Temperatur
19.00	RR, Puls, Temperatur

2. Tag = 1. Tag

3. Tag

6.00 Medikation
7.00 RR, Puls, Temperatur
10.00 Stroboskop
11.00 Stroboskop, RR, Puls, Temperatur
12.00 Stroboskop
13.00 Stroboskop
14.00 Stroboskop
15.00 Neurologischer Status
19.00 RR, Puls, Temperatur

4. Tag

6.00 Medikation
7.00 RR, Puls, Temperatur, Blutabnahme (Kleines Labor)
 Urinstatus
8.00 EEG
11.00 RR, Puls, Temperatur
19.00 RR, Puls, Temperatur

5. und 6. Tag = 1. Tag

7. Tag

6.00 Medikation
7.00 RR, Puls, Temperatur, Großes Labor, Urinstatus,
 Blutzucker
8.00 EKG
9.00 Blutzucker
9.30 EEG
11.00 Blutzucker, Puls, Temperatur, RR
11.30 Stroboskop
12.30 Stroboskop
13.00 Schellongtest

13.30	Stroboskop, Psychische Leistungstests
14.30	Stroboskop
15.30	Stroboskop
16.00	Rechentest nach Düker
17.00	Neurologischer und internistischer Status
19.00	RR, Puls, Temperatur

4. Woche

1. Tag

6.00	Medikation
7.00	RR, Puls, Temperatur, Großes Labor, Urinstatus, Gewicht
9.00	EEG
11.00	RR, Puls, Temperatur, Stroboskop
12.00	Stroboskop
13.00	Stroboskop
14.00	Stroboskop, Psychische Leistungstests
15.00	Stroboskop
16.00	Neurologischer Status
19.00	RR, Puls, Temperatur

2. Tag = 1. Tag

3. Tag = 7. Tag der 1. Woche

4., 5., 6. Tag

Medikationsfrei, keine Untersuchungen

7. Tag = Kontrolltag

3. U n t e r s u c h u n g s m e t h o d e n

3.1. I n t e r n i s t i s c h e U n t e r s u c h u n g

An den beiden Kontrolltagen, d.h. vor Beginn und nach Abschluß der Medikation wurde jeweils eine umfassende internistische Untersuchung durchgeführt. Ferner wurde am Anfang jeder Versuchswoche kurz ein Befund erhoben, der sich auf die wesentlichen Untersuchungen beschränkte.

Da der Versuch im Süddeutschen Alpenvorraum stattfand, in dem durch Föhneinfluß besondere Wetterverhältnisse gegeben sind, wurde die subjektive Witterungsempfindlichkeit mitberücksichtigt. Zur Information über die Wetterlage wurde täglich die Wetterkarte vom Wetteramt München eingeholt.

3.2. Kreislaufkontrollen

3.2.1. Blutdruck und Puls

Blutdruck und Puls wurden während des gesamten Versuchsablaufs dreimal täglich bestimmt:

gegen 7.00 Uhr

gegen 11.00 Uhr

gegen 19.00 Uhr

3.2.2. Kreislaufregulationsprüfung nach Schellong und Lüderitz

Mit Hilfe des Tests nach Schellong und Lüderitz kann die Breite der Regulationsfähigkeit des Kreislaufs erfaßt werden.

Der Test umfaßte 3 Abschnitte:

Ruhelage: Nach 10 Minuten Ruhelage Blutdruck und Pulsregistrierung

Orthostase: Blutdruck- und Pulsmessung sofort nach dem Aufstehen und während weiterer 4 Minuten

Belastung: Nach 20 Kniebeugen erfolgten die Messungen 5mal, im Abstand von einer Minute.

3.2.3. Elektrokardiogramm

Elektrokardiographische Ableitungen fanden in 7tägigem Turnus, jeweils am Ende einer Versuchswoche, statt. Sie setzten sich aus Ruhe-, Steh- und Belastungskardiogramm zusammen.

3.2.4. Temperaturkontrollen

Die Körpertemperatur wurde dreimal täglich, zu denselben Zeiten wie Blutdruck und Puls bestimmt.

3.3. Laborkontrollen

Bei den Laborkontrollen unterschied man quantitativ zwischen einem großen und einem kleinen Programm.

Großes Laborprogramm

Es umfaßte folgende Untersuchungen:

Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (BKS)
Blutbild (Erythrocyten-, Leukocyten-, Thrombocytenzahl, weißes Differentialblutbild), Hb, Ht, HbE
Thromboplastinzeit, partielle Thromboplastinzeit
Bilirubin, Cholesterin, alkalische Phosphatase, SGOT, SGPT, LDH, ICDH, Elektrophorese
Harnstoff-N, Harnsäure, Serumamylase, Serumelektrolyte (Na, K, Ca, Mg)
Blutzuckertagesprofil
Urinstatus (spezifisches Gewicht, pH-Wert, Eiweiß, Zucker, Aceton, Blut, Urobilinogen, Urobilin, Bilirubin, Sediment, Harnamylase)

Kleines Laborprogramm

Das kleine Laborprogramm umfaßte:

BKS, Rotes und weißes Blutbild, Hb, HbE,
SGOT, SGPT, ICDH, alkalische Phosphatase
Urinstatus

Die Reticulocyten wurden an den beiden Kontrolltagen gezählt.

24-Stunden-Urin

Im Versuchszeitraum wurde insgesamt 9mal der 24-Stunden-Urin gesammelt. Während der ersten drei Wochen im Abstand von 5 Tagen, ab der 50mg Dosis täglich.

Gesammelt wurde ab 7.00Uhr morgens des festgesetzten, bis 7.00Uhr morgens des darauffolgenden Tages.

3.4. Neurologische Untersuchungen

Da die pharmakologischen Studien des Testpräparates eine Wirkung auf das ZNS erwarten ließen, fanden die neurologischen Untersuchungen besondere Beachtung. Sie umfaßten die Funktion der Hirnnerven, Funktion des motorischen Systems, Reflexprüfungen, Sensibilitätsbestimmung, Koordinationstests und das Elektroencephalogramm.

3.4.1. Funktion der Hirnnerven

Die Prüfungen bezogen sich auf

Sehstörungen, Nystagmus
Pupillenreaktionen (Weite, Isokorie, Licht- und
Konvergenzreaktion)
Sprachveränderungen

3.4.2. Reflexe

Zu den neurologischen Reflexprüfungen zählten:

Biceps-, Triceps-, Radiusperiost-, Patellarsehnen-,
Achillessehnen-, Bauchdeckenreflex
Pyramidenbahnreflexe (Trömner, Babinski, Rossolimo)

3.4.3. Sensibilität

Beurteilt wurden die Oberflächen- und die Tiefensensibilität.

3.4.4. Koordination

Bei den Koordinationstests wurde geachtet auf:

Gezielte Bewegung:	Finger-Finger-Versuch Finger-Nase-Versuch Knie-Haken-Versuch
Alternierende Bewegung:	Diadochokinese
Standvermögen:	Romberg
Gangbild:	Gehen auf einer gedachten geraden Linie (Seiltänzerschritt)

Die Augen mußten bei allen Übungen geschlossen werden.

Zur Prüfung der feinmotorischen Koordination fand ferner einmal wöchentlich ein "Nadeltest" statt.

Jede Versuchsperson erhielt dazu einen dünnen Draht und 20 Nähadeln. Die Nadeln sollten so schnell wie möglich auf den Draht gefädelt werden. Die dazu benötigte Zeit wurde registriert.

3.4.5. Motorische Funktionen

Die Überwachung der Motorik konzentrierte sich auf die Muskelkraft und den Muskeltonus.

a) Muskelkraft

Die Bestimmung der Muskelkraft erfolgte mit Hilfe eines Pondmessers. Er besteht aus einer elastischen Metallspange, die über eine Feder mit einem Zeiger verbunden ist. Beim Zusammendrücken der Spange kommt es zu einem Zeigerausschlag, der der zur Verformung nötigen Kraft proportional ist. An Hand einer in Kilopond geeichten Skala kann so die Muskelkraft indirekt bestimmt werden. (25)

b) Muskeltonus

Die einfache Tonusprüfung der Extremitäten, bei passiver Bewegung, wurde durch einzelne Elektromyogramme weiter differenziert. Die Elektroden wurden symmetrisch über den Flexoren des Vorderarms und des Unterschenkels angebracht, und die Aktionspotentiale von der unversehrten Hautoberfläche abgeleitet. Mit einem Kathodenstrahloszillographen konnten die elektromyographischen Potentiale registriert und über einen Lautsprecher verstärkt werden.

Die Untersuchungen wurden in der Neurochirurgischen Universitätsklinik München durchgeführt, und zwar am

7. Versuchstag (Dosis 5mg)
24. Versuchstag (Dosis 100mg)
und ungefähr 14 Tage nach Versuchsende.

Da Änderungen der Muskelspannung extrapyramidal bedingt sein können, wurde das Verhalten der Versuchspersonen im Ruhezustand und bei Bewegungsabläufen im Hinblick auf typische Merkmale, wie Rigor, Tremor und Akinese beobachtet. Um bereits Frühsymptome einer "psychomotorischen Erstarrung" erkennen zu können, die sich in einer Versteifung, Einengung und Verkleinerung des

Schriftbildes äußern, wurde an Hand der Düker-Testbögen eine Handschriftenanalyse durchgeführt. Die Auswertung erfolgte nach HAASE, der bei den Veränderungen der Schrift nach 3 Schweregraden unterscheidet:

Grad I (Leichte Veränderungen)

Symptome von Steifheit; etwas engere und kleinere Schrift; manchmal leichte Verringerung der Rechtsläufigkeit.

Grad II (Mittlere Veränderungen)

Hier gilt das gleiche wie bei Grad I, nur sind die Veränderungen ausgeprägter. Die Schrift muß soviel kleiner sein, daß man es deutlich sehen kann.

Grad III (Schwere Veränderungen)

Die Handschrift ist bereits so versteift, daß sie verzerrt und unleserlich ist. (17)

3.4.6. Elektroencephalogramm

Die Ableitungen des Hirnstrombildes erfolgten mit einem Schwarzer-8-Kanal-Gerät nach dem Standardprogramm, uni- und bipolar(7)

als "passives EEG", in Ruhe, bei völliger Entspannung

als "aktives EEG", nach Sinnesreizen und bewußter Aufmerksamkeitszuwendung

als "Belastungs EEG", simuliert durch Hyperventilation

3.4.7. Stroboskop

Die zentralsedierende Wirkung einer pharmazeutischen Substanz läßt sich physikalisch mit Hilfe eines Stroboskops objektivieren.

Dieses optische Gerät erzeugt eine Folge von Lichtblitzen mit einstellbarer Frequenz. Ist die Zahl der Lichtblitze/sec so hoch, daß das Auge die Folge der Hell- und Dunkelpunkte nicht mehr zu unterscheiden vermag, dann entsteht der Eindruck eines kontinuierlichen Leuchtens der Lichtquelle. (38)

In diesem Augenblick ist die Flimmer-Fusionsfrequenz erreicht. Bei zentraler Dämpfung sinkt, mit Zunahme der Trägheit des menschlichen Auges, die Flicker-Verschmelzungsfrequenz ab. Das heißt, daß schon bei einer geringeren Zahl von Lichtblitzen/sec ein stehendes helles Bild empfunden wird.

3.5. Psychischer Befund

Die psychischen Befunde stützen sich auf Aussagen der subjektiven und objektiven Tagesberichte und auf die systematischen Leistungskontrollen an Hand vorgegebener Testbögen.

3.5.1. Subjektiver und objektiver Tagesbericht

Die Versuchspersonen erstellten an jedem Abend einen kurzen Bericht, in dem sie subjektiv ihr Befinden und die Eindrücke des vergangenen Tages schilderten.

Unabhängig davon wurde von dem Berichterstatter täglich ein objektiver Tagesbericht festgehalten. Die Aufzeichnungen beschäftigten sich vor allem mit auffälligen psychischen Alterationen, Stimmungsschwankungen, ungebremsten Affektäußerungen und Spannungszuständen innerhalb des Teams.

Bei der Auswertung der Tagesberichte wurden die Wettereinflüsse auf das psychische und physische Befinden mitberücksichtigt.

3.5.2. Leistungsprüfungen

Die psychischen Leistungstests bezogen sich auf das Konzentrationsvermögen, rasche Kombination und das Gedächtnis.

Konzentrationsleistungstest nach Düker

Jede Versuchsperson erhielt einen Testbogen mit 250 Rechenaufgaben. Innerhalb von 30 Minuten mußten soviele Aufgaben wie möglich richtig gelöst werden. Es handelte sich dabei ausschließlich um einfache Additionen und Subtraktionen, die kein besonderes mathematisches Können voraussetzten. Um den Gewöhnungseffekt zu mindern, der bei der steten Wiederholung der gleichen Aufgaben unvermeidbar ist, wurden abwechselnd zwei verschiedene Testbögen gleicher Art verwendet.

Die Auswertung der Tests erfolgte durch Bestimmung der relativen Fehlerquote Q, von der auf die Konzentrations- und Leistungsfähigkeit der Versuchsperson geschlossen wurde.

$$\text{Relative Fehlerquote } Q = \frac{\text{Anzahl der falschen Lösungen}}{\text{Anzahl der gelösten Aufgaben}} \times 100 (\%)$$

Konzentrationsbildertest

Die Versuchspersonen erhielten drei Bildbögen A, B und C. Die vorgegebenen Aufgaben sollten möglichst rasch erfüllt werden.

Aufgabe Bildbogen A

Die zusammengehörigen Buchstabenpaare sind zu ermitteln.

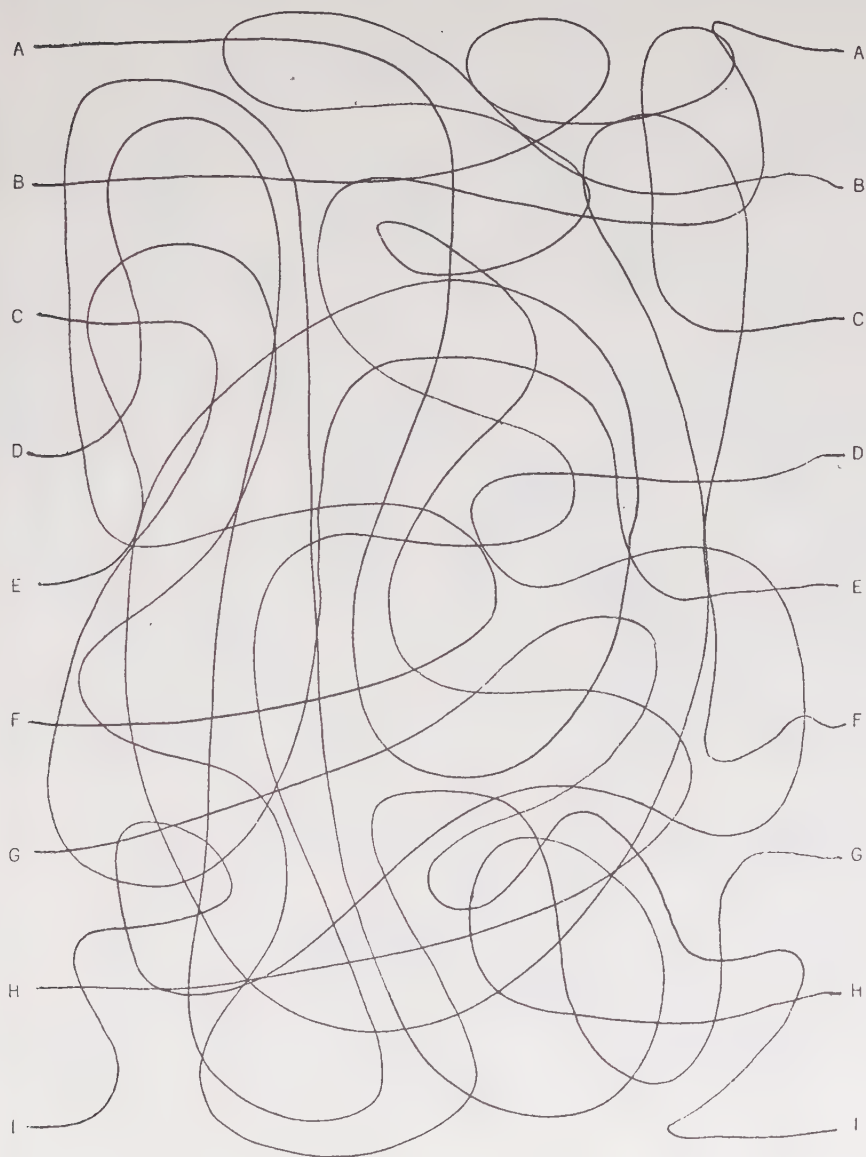
Aufgabe Bildbogen B

Der Weg vom Start zum Ziel ist nachzuzeichnen.

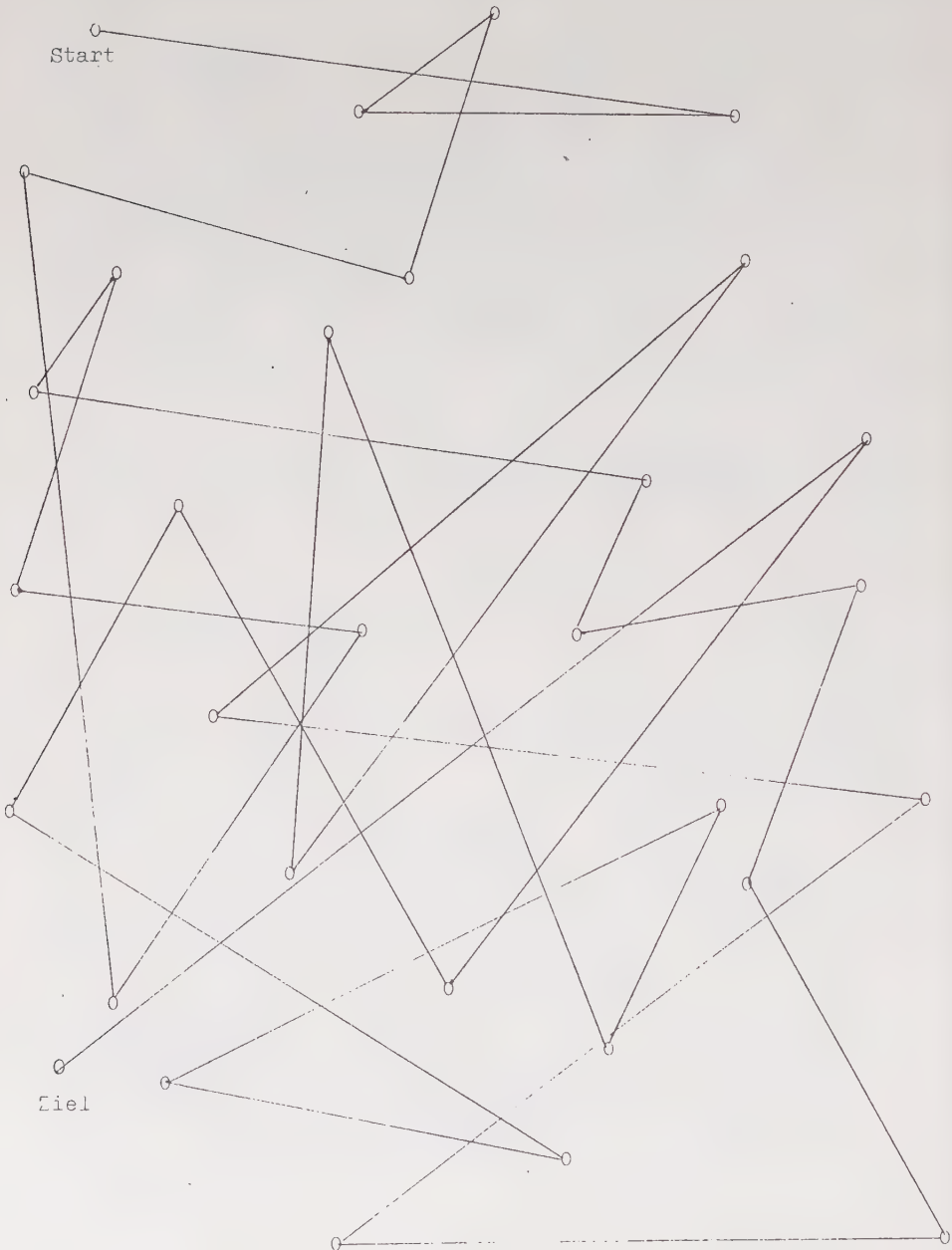
Aufgabe Bildbogen C

Die Felder 1-43 sind fortlaufend mit einer Linie zu verbinden.

B I L D B O G E N A



BILDBOGEN B



B I L D B O G E N C



4. U n t e r s u c h u n g s e r g e b n i s s e

4.1. Kontrolluntersuchungen vor Beginn der Medikation

Die Kontrolluntersuchungen vor Versuchsbeginn ergaben bei Versuchsperson (=VP) I, II und III keinen Hinweis auf eine akute oder chronische Erkrankung.

Bei VP IV fanden sich einige an der oberen Normgrenze liegende, bis leicht erhöhte Laborwerte.

Alkalische Phosphatase	45 E
SGOT	17 E
SGPT	14 E
BKS	12/29

ICDH und LDH waren nicht pathologisch.

Subjektiv wurden keine Beschwerden angegeben. Ein abgelaufener Krankheitsprozeß im Bereich der Leber oder Gallenwege war nicht bekannt.

Eine Indikation zum Ausschluß der VP von dem geplanten Arzneimitteltest schien, nach Rücksprache mit dem Versuchsleiter, nicht gegeben. Die Laborkontrollen unter der Medikation von GC 94 wurden hier mit besonderer Aufmerksamkeit überwacht. Im gesamten Versuchsablauf kam es jedoch zu keiner wesentlichen Verschlechterung der Befunde.

4.2. Kreislauffunktion

4.2.1. Blutdruck

Unter der Einwirkung der Testsubstanz registrierte man bei allen Versuchspersonen eine leichte Blutdrucksenkung. Die erste sichtbare Wirkung des Medikamentes auf die Kreislauffunktion war bei einer Tagesdosis von 20mg zu verzeichnen.

Der systolische Druck fiel hier bei allen vier Versuchspersonen um durchschnittlich 10 bis 15mm Hg ab, während der diastolische Wert nur geringfügigen Schwankungen unterworfen war. Für die beiden weiblichen Versuchspersonen bedeutete das eine Verringerung der Blutdruckamplitude um 10 bis 20mm Hg. Bei VP II war ein ähnlicher Effekt erst bei Erreichen der 50mg Dosis zu beobachten.

Die genannten Veränderungen traten vorwiegend an den ersten Tagen nach einer Dosiserhöhung auf.

4.2.2. Schellongtest

Die Tests vor Versuchsbeginn zeigten bei VP I, II und III eine stabile, bei VP IV eine etwas labile Kreislauffunktion.

Nach Verabreichung der Substanz GC 94 wurden bei fast allen Probanden Störungen der Blutdruckregulierung sichtbar. Die Blutdruckamplitude sank bei Orthostase teilweise bis auf 15mm Hg ab. Dabei kam es zu subjektiven Mißempfindungen, wie Herzklopfen und Schwindelgefühl.

Einzelbefunde:

Tagesdosis 5mg: Allgemein keine Änderung der Ausgangssituation

Tagesdosis 10mg: Die ersten Kreislaufregulationsstörungen traten auf. Durch Absinken des systolischen und Anstieg des diastolischen Druckes wurde bei VP I und IV die Blutdruckamplitude bei Orthostase auf 20mm Hg eingeengt. Bei Belastung verhielten sich die Kreislauffunktionen weitgehend unauffällig.

Tagesdosis 20mg: Die Blutdruckamplitude von VP IV fiel bis auf 15mm Hg und erfuhr während des weiteren Versuchszeitraumes keine Steigerung mehr. Die Pulsfrequenzen lagen dabei relativ niedrig. Bei VP I ging der Abfall der Blutdruckamplitude mit einer Steigerung der Pulsfrequenz einher.

Tagesdosis 100mg: Bei VP I und IV kein neuer Befund; VP III zeigte jetzt erstmals orthostatische Störungen mit einer Tachykardie von 125/min. (Bei Belastungs-EKG kollabiert!)

4.2.3. Elektrokardiogramm

Die Elektrokardiogramme änderten sich während des Versuchszeitraumes nicht wesentlich.

Lediglich nach Verabreichung der 100mg Dosis registrierte man bei VP III eine Sinustachykardie mit geringer Erregungsrückbildungsstörung. Es kam zu einer orthostatischen Reaktion. Die Versuchsperson kollabierte bei Belastung.

Befund VP III: (Dosis 100mg)

Frequenz/Minute	120
PQ-Zeit	0,12
QRS	0,08
QT	0,27

Eine Ableitung nach weiteren 15 Minuten ergab jedoch keinen stärker pathologischen Befund.

Die Kontrolluntersuchung nach Absetzen des Medikamentes wies wieder eine normale Frequenz auf.

4.2.4. Temperaturkontrollen

Eine Tendenz zur Senkung oder Erhöhung der Körpertemperatur ließ sich aus den Untersuchungswerten nicht erkennen.

4.3. Laborwerte

4.3.1. Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (BKS)

Die BKS von VP I, II und III schwankte im Laufe des Tests nur geringfügig.

Bei VP IV wurde bereits bei der Eingangsuntersuchung eine beschleunigte Senkung mit 12/29 festgestellt. Unter dem Einfluß von GC 94 kam es zu keiner weiteren Verschlechterung dieses Ergebnisses. Die Nachuntersuchung am 28.Tag ergab jedoch noch einmal einen Anstieg der BKS auf 24/44.

4.3.2. Elektrophorese

In der Elektrophorese zeigte sich eine leichte Verschiebung der Eiweißfraktionen. Mit ansteigender Dosis verringerten sich die Albumine, während der Gamma-Globulin-Anteil vermehrt war.

4.3.3. Blutbild

a) Weißes Blutbild

GC 94 bewirkte passagere Leukocytosen zwischen 20 und 40%. Der Anstieg wurde individuell verschieden bei 10,20 oder 50mg beobachtet.

Im Differentialblutbild fand sich entsprechend dem Verhalten der Leukocyten ein Anstieg der segmentkernigen Neutrophilen. Die Stabkernigen verhielten sich unauffällig.

Während die Zahl der Eosinophilen anfangs an der oberen Normgrenze lag, sank sie ab der Medikation von 20mg.

Am 4.Tag der ersten Versuchswoche (Dosis 5mg) trat bei VP II eine Eosinophilie und Basophilie auf, die mit einem urtikariellen Exanthem zusammenfiel.

(Siehe Auswertung der Tagesberichte)

Bei den Lymphocyten und Monocyten war keine eindeutige Tendenz zu verzeichnen.

LEUKOCYTEN

Datum	Dosis mg	VP I	VP II	VP III	VP IV
11.1.	-	7.500	5.200	5.900	4.800
15.1.	5	7.100	6.100	5.900	5.900
18.1.	5	6.800	6.000	4.100	6.000
22.1.	10	5.800	5.300	5.800	6.700
25.1.	10	7.900	7.000	6.800	5.400
29.1.	20	6.700	7.200	7.200	6.300
1.2.	20	9.700	7.500	5.000	5.200
2.2.	50	8.000	6.700	4.400	-
3.2.	50	6.700	4.400	4.900	4.200
4.2.	100	6.200	6.800	4.800	4.300
8.2.	-	6.700	7.600	4.900	5.500

EOSINOPHILE in %

Datum	Dosis mg	VP I	VP II	VP III	VP IV
11.1.	-	2	6	5	1
15.1.	5	2	5	6	2
18.1.	5	3	11	6	2
22.1.	10	3	6	5	6
25.1.	10	1	5	2	2
29.1.	20	7	2	3	4
1.2.	20	3	6	5	-
2.2.	50	6	3	4	2
3.2.	50	6	2	-	1
4.2.	100	3	3	3	3
8.2.	-	4	6	3	1

b) Rotes Blutbild

Hämoglobin, HbE, Hämatokrit

Bei der 50 und 100mg Dosis fielen die Erythrocytenwerte maximal um 18%, das Hämoglobin bis zu 10%.

Der Hämoglobingehalt des Einzelerythrocyten (HbE) erhöhte sich dabei minimal, um durchschnittlich 5%.

Der Hämatokrit sank mit dem Abfall der Erythrocyten.

Die Retikulocytenzahlen ergaben keinen Hinweis für eine verstärkte oder verminderte Erythropoese.

ERYTHROCYTEN in Millionen

Datum	Dosis mg	VP I	VP II	VP III	VP IV
11.1.	-	5.56	5.56	5.02	4.81
15.1.	5	5.69	5.56	5.19	4.87
18.1.	5	5.74	5.42	4.44	4.53
22.1.	10	5.53	5.03	4.87	4.39
25.1.	10	5.70	5.50	4.41	4.30
29.1.	20	5.48	5.72	5.30	4.76
1.2.	20	5.68	5.15	5.09	4.38
2.2.	50	5.70	5.40	4.40	-
3.2.	50	4.82	4.55	4.97	4.36
4.2.	100	5.03	5.16	4.26	3.94
8.2.	-	5.14	4.93	4.40	4.05

Abfall der Erythrocyten in % im Vergleich zum Ausgangswert

3.2.	50	14%	18.3%	1%	9%
4.2.	100	9.3%	7.0%	15%	18%

HÄMOGLOBIN in %

Datum	Dosis mg	VP I	VP II	VP III	VP IV
11.1.	-	18.0	16.2	16.2	15.4
15.1.	5	17.8	16.4	16.2	16.0
18.1.	5	17.7	16.0	15.0	15.1
22.1.	10	17.3	15.4	14.9	14.2
25.1.	10	18.0	16.9	14.7	14.7
29.1.	20	16.9	16.6	15.3	14.5
1.2.	20	17.7	16.2	15.3	14.7
2.2.	50	17.1	15.8	14.3	14.5
3.2.	50	16.5	14.9	15.0	14.8
4.2.	100	16.4	15.2	14.8	13.8
8.2.	-	17.2	15.8	14.5	14.0

4.3.4. Blutgerinnung

a) Thrombocyten

Abgesehen von einem kurzen Zwischenanstieg bei der 20mg Dosis, nahm die Thrombocytenzahl nahezu kontinuierlich ab. Kritische Werte wurden dabei nicht erreicht.

b) Thromboplastinzeit (TPZ), partielle Thromboplastinzeit (PTT)

Bei der PTT gab es minimale Abweichungen, während die TPZ unverändert blieb.

THROMBOCYTEN Anzahl $\times 10^3$

Datum	Dosis mg	VP I	VP II	VP III	VP IV
11.1.	-	234	294	322	215
18.1.	5	160	255	279	-
25.1.	10	172	249	268	136
1.2.	20	230	272	239	200
4.2.	100	205	252	228	192
8.2.	-	255	266	223	236

PARTIELLE THROMBOPLASTINZEIT

in Sekunden

Datum	Dosis mg	VP I	VP II	VP III	VP IV
11.1.	-	50	53	51	39
18.1.	5	51	49	50	41
25.1.	10	60	51	52	45
1.2.	20	49	56	56	48
4.2.	100	50	53	51	32
8.2.	-	50	54	51	42

4.3.5. Elektrolyte

Natrium: Die Natriumspiegel sanken mit Beginn der Medikation. Nach Verabreichung von 50mg der Testsubstanz erholten sich die Werte wieder und lagen teilweise über den Ausgangswerten.

Kalium: Abgesehen von einigen Regenerationsphasen zeigte Kalium eine fallende Tendenz.

Calzium: Eindeutige Veränderungen des Calziumspiegels konnten nicht beobachtet werden.

4.3.6. Organspezifische Laboruntersuchungen

Die Ergebnisse dieser Untersuchungen waren grÖßtenteils unauffällig; so die

Transaminasen (SGOT, SGPT)

LDH, ICDH

Bilirubin, Cholesterin

Serum- und Harnamylase

a) Alkalische Phosphatase

Die alkalische Phosphatase schwankte bei VP I, II und III im Bereich der Norm. Wiederholte Erhöhungen fanden sich nur bei VP IV. Am ausgeprägtsten waren sie bei 20mg. Dabei muß jedoch der relativ hohe Eingangswert mitberücksichtigt werden.

ALKALISCHE PHOSPHATASE

Datum	Dosis mg	VP I	VP II	VP III	VP IV
11.1.	-	50	22	19	45
15.1.	5	47	27	24	50
18.1.	5	35	24	19	47
22.1.	10	29	22	27	56
25.1.	10	18	19	12	33
29.1.	20	37	37	32	97
1.2.	20	34	35	31	67
2.2.	50	34	32	27	56
3.2.	50	37	27	23	56
4.2.	100	30	24	19	62
8.2.	-	37	25	21	50

b) Blutzucker

Die Wirkung von GC 94 auf den Blutzuckerspiegel kann an Hand der gefundenen Laborwerte nicht erfaßt werden, da im Laufe des Versuches die Untersuchungsmethode geändert wurde.

c) Urinstatus

Die Urinbefunde wiesen nicht auf pathologische Prozesse hin. Das spezifische Gewicht und der pH-Wert blieben weitgehend konstant.

d) 24-Stunden-Urin

Aus der Bestimmung des 24-Stunden-Urins resultierte eine Zunahme der Tagesurinmenge mit steigender Medikamentendosis. Einen Tag nach Absetzen des Testpräparates fiel die Urinmenge abrupt ab (Ausnahme VP I).

An den letzten beiden Versuchstagen (Dosis 50 bzw. 100mg) war außerdem eine gesteigerte Miktionsfrequenz zu verzeichnen.

24-STUNDEN-URIN Menge in ml

Datum	Dosis mg	VP I	VP II	VP III	VP IV
11.1.	-	1320	1280	750	-
16.1.	5	1400	1200	800	1000
21.1.	10	1300	800	1050	1400
26.1.	20	-	1100	1000	1450
31.1.	20	1500	1010	1020	1610
2.2.	50	1230	1050	1300	1350
3.2.	50	1100	1150	1350	1200
4.2.	100	1000	1400	1200	1850
5.2.	-	1100	800	650	1500

4.4. Neurologische Funktionen

4.4.1. Hirnnervenfunktionen

Auf Störungen, die im Zusammenhang mit der Hirnnervenfunktion stehen (z.B. Sprachstörungen), soll erst bei der Auswertung der Tagesberichte eingegangen werden.

4.4.2. Reflexe

Die Reflexe waren anfangs lebhaft und schwächten sich mit zunehmender Dosis etwas ab. Für die Diagnostik dürften diese Befunde jedoch nicht von allzu großer Bedeutung sein.

4.4.3. Sensibilität

Mit Ausnahme einer passageren Parästhesie im Bereich der oberen Extremitäten (bei VP III während der 10mg Medikation) ließen sich keine weiteren Sensibilitätsausfälle oder anormale Empfindungen von Sinnesreizen erkennen.

4.4.4. Koordination

Am 14. Versuchstag (10mg Dosis) fanden sich erstmals leichte Koordinationsstörungen.

Die Bewegungsabläufe im Finger-Finger und Finger-Nase-Test waren bei VP II und III unsicher. Bei geschlossenen Augen endete die geradlinige Führung in einem ungeordneten Suchen.

Der Rombergversuch und der "Seiltänzerschritt" bereiteten den Probanden III und IV bei 20mg offensichtlich Schwierigkeiten. Während unter optischer Kontrolle die Bewegungen noch weitgehend ausgeglichen werden konnten, war die Richtungshaltung bei geschlossenen Augen gestört. Auch bei 50 und 100mg traten die gleichen Erscheinungen auf. Die Versuchspersonen empfanden dabei ein Gefühl der Unsicherheit und Haltlosigkeit.

Nadeltest

Der Testauswertung wurden die Zeiten vom 18.1. als Vergleichsbasis zu Grunde gelegt, da hier schon eine Gewöhnung an die Testmethode angenommen werden kann. Der erste Versuch, am 11.1., muß als Lernphase betrachtet werden.

Die feinmotorische Koordination war am Ende der 2. Versuchsw-
che (Dosis 10mg) am stärksten eingeschränkt. Da alle Probanden
beim Auffädeln der Nadeln gegen einen Tremor ankämpfen mußten,
lagen die benötigten Zeiten ziemlich hoch.

VP II gab ein Gefühl an, "als würde eine Kraft der Hand ent-
gegenwirken".

Gegen Ende des Arzneimitteltests wurden die Probanden, bei Er-
füllung dieser Aufgabe, wieder zunehmend ruhiger. Bei 50 bzw.
100mg wurden subjektive Bestzeiten erreicht.

Die motorische Unruhe äußerte sich nur noch einmal, am 2.Tag
der 50mg Dosis, bei VP II. Sie war so stark ausgeprägt, daß die
Versuchsperson einen Teil der aufzufädelnden Nadeln einfach
fallen ließ.

Die allgemeine physische Retardierung der VPen III und IV, bei
100mg, spiegelt sich auch in diesen Versuchszeiten wieder.

NADELTEST (Registriert wurde die Zeit, in Minuten, die für
das Auffädeln der Nadeln benötigt wurde)

Datum	Dosis mg	VP I	VP II	VP III	VP IV
11.1.	-	3:20	4:00	2:44	2:45
18.1.	5	2:50	2:25	2:20	2:52
25.1.	10	2:55	2:28	2:30	3:15
1.2.	20	2:35	2:13	2:40	2:25
2.2.	50	2:20	2:02	2:00	1:59
3.2.	50	2:42	2:15	1:53	1:46
4.2.	100	2:18	2:00	2:10	2:06
8.2.	-	2:30	2:04	2:09	2:00

4.4.5. Motorische Funktionen

a) Muskelkraft

Die geringfügige Einschränkung der Muskelkraft bei VP III und IV dürfte keinen weiteren Schluß zulassen.

b) Muskeltonus

Am 24. Versuchstag (Dosis 100mg) zeigte das Elektromyogramm bei VP I und III eine erhöhte Ruhespannung der oberen Extremitäten an. Bei der passiven Flexion des Unterarmes fiel eine unzureichende Relaxierung auf. Ein Federn ließ sich nicht nachweisen. Anlässlich der Kontrolluntersuchungen, 14 Tage nach Absetzen des Medikamentes, konnten nur noch bei VP I Zeichen einer Tonuserhöhung registriert werden.

c) Handschriftenanalysen

Verfolgt man die Schriftbilder der Probanden an Hand der DÜKER-Testbögen, so lassen sich Abweichungen erkennen, die möglicherweise auf eine Versteifung der Schrift hindeuten.

Die Buchstaben und Zahlen von VP II wurden sichtbar kleiner und enger, während bei VP I mit zunehmender Dosis unkoordinierte, ausfahrende Schriftzeichen auftauchten.

Die Kästchen, in die die Zahlen eingetragen werden sollten, wurden kaum mehr beachtet.

Dagegen ergaben sich bei der Analyse der Handschriftenproben von VP III und IV keine charakteristischen Veränderungen.

4.4.6. Elektroencephalogramm

Im Laufe der 28 Versuchstage waren die hirnelektrischen Rhythmen phasenhaften Veränderungen unterworfen.

Die Eingangsuntersuchungen wiesen bei VP IV geringe Zeichen einer persistierenden juvenilen Labilität auf. Nach der 20mg Dosis vermehrten sich diese Funktionsstörungen. Neben stabiler Grundtätigkeit erschienen mäßig bis reichlich interponierte, flache 4-7/sec bilateral; unter Hyperventilation überhöhte, z.T. gruppierte 6/sec Zwischenwellen mit wechselnder Rückbildung.

Diese Labilitätszeichen nahmen bei weiterer Dosissteigerung nicht mehr zu.

Ab dem 18.Versuchstag (Dosis 20mg) beherrschten bei allen Probanden Vigilanzwechsel, Ermüdungs- und Einschlafstadien das Bild.

Bei 50mg zeigte sich Müdigkeit (VP I), mit vielen flachen 7-4/sec Zwischenwellen. Hyperventilation bewirkte geringe Aktivierung. Der Grundrhythmus zerfiel durch Dominieren der Theta-Aktivität. Die Vertexpotentiale im Triangel deuteten auf Einschlafstadien hin.

In den Ableitungen der übrigen Versuchspersonen fanden sich in der Querreihe und in späteren Kurvenabschnitten teils überhöhte, teils monomorphe 6-6,5/sec Thetas, mit Betonung über fronto-praecentralen Hirnabschnitten.

Das Hirnstrombild nach Verabreichung von 100mg der Testsubstanz war ohne neue Kriterien.

Auch bei den Nachkontrollen erschienen im Kurvenverlauf weiterhin Vigilanzwechsel mit alpha-Zerfall und Theta-Wellen.

4.4.7. Flickertest (Stroboskop)

Die Flickerfusionsfrequenzen steigerten sich in der ersten Hälfte des Versuchsablaufs nahezu kontinuierlich. Die höchste Zahl der Lichtblitze, bei der ein stehendes Bild wahrgenommen wurde, erreichten die Versuchspersonen bei 20mg.

Im zweiten Teil des Versuchszeitraumes (Tagesdosis 50 und 100mg) sanken die Verschmelzungsfrequenzen nur minimal, um durchschnittlich 1 - 3 Lichtblitze/sec ab.

Eine signifikante Abnahme war insgesamt nicht zu verzeichnen.

DURCHSCHNITTliche FLICKERFUSIONSFREQUENZEN (Lichtblitze/sec)

Datum	Dosis mg	VP I	VP II	VP III	VP IV
11.1.	-	37.0	39.0	43.0	37.0
14.1.	5	40.0	38.6	43.6	38.0
18.1.	5	40.0	39.4	44.2	39.2
20.1.	10	42.0	42.0	45.4	38.8
25.1.	10	43.5	43.2	48.2	40.1
28.1.	20	44.0	42.2	46.6	38.0
1.2.	20	45.0	43.0	47.2	38.7
2.2.	50	44.0	40.2	44.4	37.8
3.2.	50	42.0	42.7	46.0	37.2
4.2.	100	42.5	41.2	44.2	37.2

4.5. Ergebnisse des Psychischen Befundes

4.5.1. Auswertung der Tagesberichte

1. Versuchseinheit - Tagesdosis 5mg

An den ersten Versuchstagen empfanden die Probanden keinen Einfluß der Testsubstanz.

Lediglich am 3.Tag traten Kopfschmerzen auf, die von den Probanden auf Witterungseinflüsse zurückgeführt wurden. Die Wetterkarte würde diese Vermutung bestätigen, da zu diesem Zeitpunkt Föhn und eine ausgeprägte Bodeninversion zu verzeichnen waren.

In den Abendstunden wurden die Versuchspersonen zusehends unternehmungslustiger. Trotz Müdigkeit konnten sie oft bis in die frühen Morgenstunden (ca. 4Uhr) nicht einschlafen.

Der Appetit steigerte sich langsam. VP IV hatte wiederholt Sodbrennen. Am 7.Tag klagte VP II über starke Übelkeit mit aufsteigendem Hitzegefühl. Einige Stunden später zeigte sich bereits ein leichtes Erythem, das auf den Gesichtsbereich beschränkt war.

2. Versuchseinheit - Tagesdosis 10mg

Bei VP II entwickelte sich aus dem Erythem ein juckendes, urtikarielles Exanthem über der Stirn-, Wangen- und unteren Lidpartie. Nach drei Tagen klangen die Urtikaria und die Begleitbeschwerden, trotz Weiterführung der Medikation, wieder ab.

Die Schlafdauer lag in der 2.Woche durchschnittlich zwischen 12 und 13 Stunden. Während die Probanden in der ersten Versuchseinheit, nach dem Aufstehen, keine besondere Müdigkeit empfanden, fühlten sie sich jetzt bis zum späten Nachmittag abgeschlagen und benommen. In diesen Dämpfungsphasen kam es zu Kopfschmerzen. Die abendliche Unternehmungslust und die Einschlafstörungen hielten an.

Als weitere Befunde ergaben sich vorübergehende Parästhesien der oberen Extremitäten (VP III) und schmerzhaftes Verspannen der Rücken- und Halsmuskulatur (VP II).

3. Versuchseinheit - Tagesdosis 20mg

Die Abgeschlagenheit und Müdigkeit, die bei der 10mg Dosis ganztägig zu verzeichnen waren, beschränkten sich nun auf den Vormittag. Nachmittags machte sich eine Unruhe und Rastlosigkeit, mit gesteigertem Bewegungsdrang, bemerkbar. Die Probanden waren dabei wieder auffallend übermütig und ausgelassen. Die Durchführung der Testaufgaben erfolgte mit besonderem Ehrgeiz.

Nahezu jeden Tag klagten die Versuchspersonen jetzt über Kopfschmerzen, die sich vorwiegend in dem Zeitraum zwischen 16 und 23 Uhr äußerten.

Schwierigkeiten beim Einschlafen traten nur noch intermittierend auf. Dafür wurden orthostatische Beschwerden, Schluckbeschwerden, erhöhtes Durstgefühl, Obstipation, leichte Übelkeit und ungewöhnliche Vergeßlichkeit beobachtet.

4. Versuchseinheit - Tagesdosis 50mg

30 bis 45 Minuten nach Verabreichung der Testsubstanz setzten schlagartig bleierne Müdigkeit und Drehschwindel ein. Dann nahmen die Probanden nur noch bedingt wahr, was um sie herum passierte. Ihr Bewußtsein war soweit getrübt, daß sie beim Ansprechen keine deutliche Reaktion mehr zeigten.

Die Pupillen waren weitgestellt und reagierten nur unmerklich auf Licht und Konvergenz. Die Skleren waren stark gerötet; die Reflexe nur noch schwach auslösbar. Erst nach 20 Minuten gelang es VP III zum Sprechen zu bringen. Dabei kamen die Worte sehr undeutlich und mühsam; Silben wurden verdreht.

Bei allen Versuchspersonen folgten 2 Stunden wechselnder Dämmer- und Schlafzustände. Als die Erscheinungen wieder völlig abgeklungen waren, konnte sich keiner genau daran erinnern, was

in den letzten beiden Stunden geschehen war. Nur VP I gab wiederholt ein ungewöhnliches Hungergefühl an.

Bis 14 Uhr waren abgesehen von orthostatistischen Beschwerden keine erneuten Zwischenfälle zu verzeichnen. VP II erlebte in dieser Zeit eine zweite tiefe Schlafperiode und fiel unmittelbar nach dem Aufwachen durch überschießende Euphorie und grundlose Heiterkeits- und Lachanfälle auf. Dieser Zustand, der wieder mit Sprach- und Wortfindungsstörungen verbunden war, hielt etwa eine Stunde an.

Am Abend standen wieder gesteigerte Reizbarkeit und Kopfschmerzen im Vordergrund.

5. Versuchseinheit - Tagesdosis 100mg

Die Morgenstunden verliefen ähnlich wie an den beiden Vortagen in einer Art Trancezustand. Sinnvolle körperliche und geistige Koordination war nicht möglich.

Nachmittags entwickelte sich die gewohnte Heiterkeit, ohne jedoch in Euphorie überzugehen.

VP II, III und IV schienen ruhig und ausgeglichen.

VP I neigte vermehrt zu Agressivität. Bei ihr wurde an diesem Tag auch ein leichter Stupor und ein erhöhter Bewegungsdrang festgestellt.

Im Laufe des Vormittags klagten alle Versuchspersonen über Magenschmerzen.

Im Vergleich zu der vorausgegangenen Versuchseinheit ließ sich insgesamt keine Steigerung der Medikamentenwirkung erkennen.

6. Versuchseinheit - Nach Absetzen der Testsubstanz

Nach Absetzen des Testpräparates fühlten sich die Versuchspersonen tagelang elend und schlapp. Sie spürten keinen Auftrieb mehr, fühlten sich depressiv und lustlos und waren nicht in der

Lage sich zu konzentrieren. Kopf- und Muskelschmerzen traten in der Nachphase gehäuft, Einschlafstörungen nur mehr vereinzelt auf. Die Beschwerden klangen im Laufe von 4 - 12 Tagen langsam ab. Die Probanden wünschten sich allgemein den Einfluß der Testsubstanz zurück.

4.5.2. Auswertung der Leistungsprüfungen

Bei den Konzentrations-Rechentests ergaben sich mit zunehmender Medikamentendosis höhere Leistungen.

Es wurden mehr Aufgaben gelöst, wobei die relative Fehlerquote meist absank.

Nach Absetzen der Testsubstanz kam es zu einer deutlichen Konzentrations- und Leistungsminderung, die eine Abnahme der Gesamtaufgabenzahl zur Folge hatte.

ANZAHL DER IN 30 MINUTEN GELÖSTEN AUFGABEN

Datum	Dosis mg	VP I	VP II	VP III	VP IV
11.1.	-	226	231	133	175
18.1.	5	300	278	161	239
25.1.	10	368	299	176	296
1.2.	20	364	350	181	306
3.2.	50	342	371	213	335
4.2.	100	428	396	241	327
8.2.	-	382	341	209	298

RELATIVE FEHLERQUOTE in %

Datum	Dosis mg	VP I	VP II	VP III	VP IV
11.1.	-	10.2	3.9	9.8	4.5
18.1.	5	3.3	5.7	6.2	4.6
25.1.	10	2.7	8.7	7.4	2.3
1.2.	20	3.5	8.5	5.5	2.6
3.2.	50	1.4	5.1	2.8	1.2
4.2.	100	3.7	1.7	1.6	1.8
8.2.	-	2.6	3.5	2.4	2.3

Konzentrationsbildertest

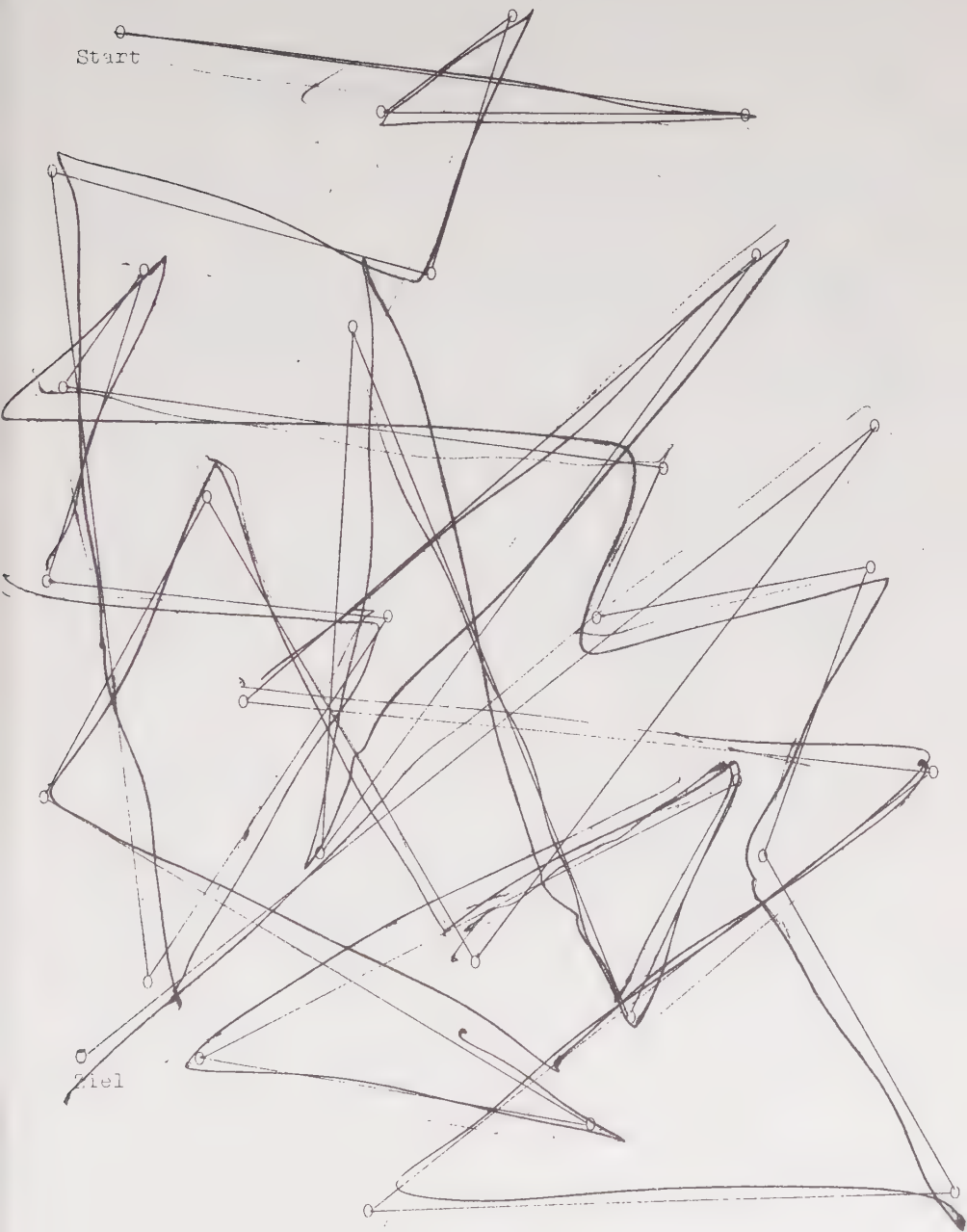
Unter dem Einfluß von GC 94 wurde die Reaktionsfähigkeit anfangs nur minimal beeinflußt.

Während der ersten drei Versuchseinheiten (5, 10, 20mg) erfüllten die Probanden ihre Aufgaben ruhig und mit wachsendem Ehrgeiz. Dementsprechend konnten laufend Leistungssteigerungen verzeichnet werden.

Am 22.Tag (50mg) trat eine sichtbare Verschlechterung des Konzentrationsvermögens ein. Die Versuchspersonen verliefen sich beim Nachzeichnen der Linien, oder übersprangen Schleifen, ohne es selbst zu merken. Dabei waren die Bearbeitungszeiten der Tests ebenfalls verlängert. Subjektiv empfanden die Probanden keine Leistungsminderung.

Nach Verabreichung der 100mg Dosis war dieser Effekt nicht mehr zu beobachten.

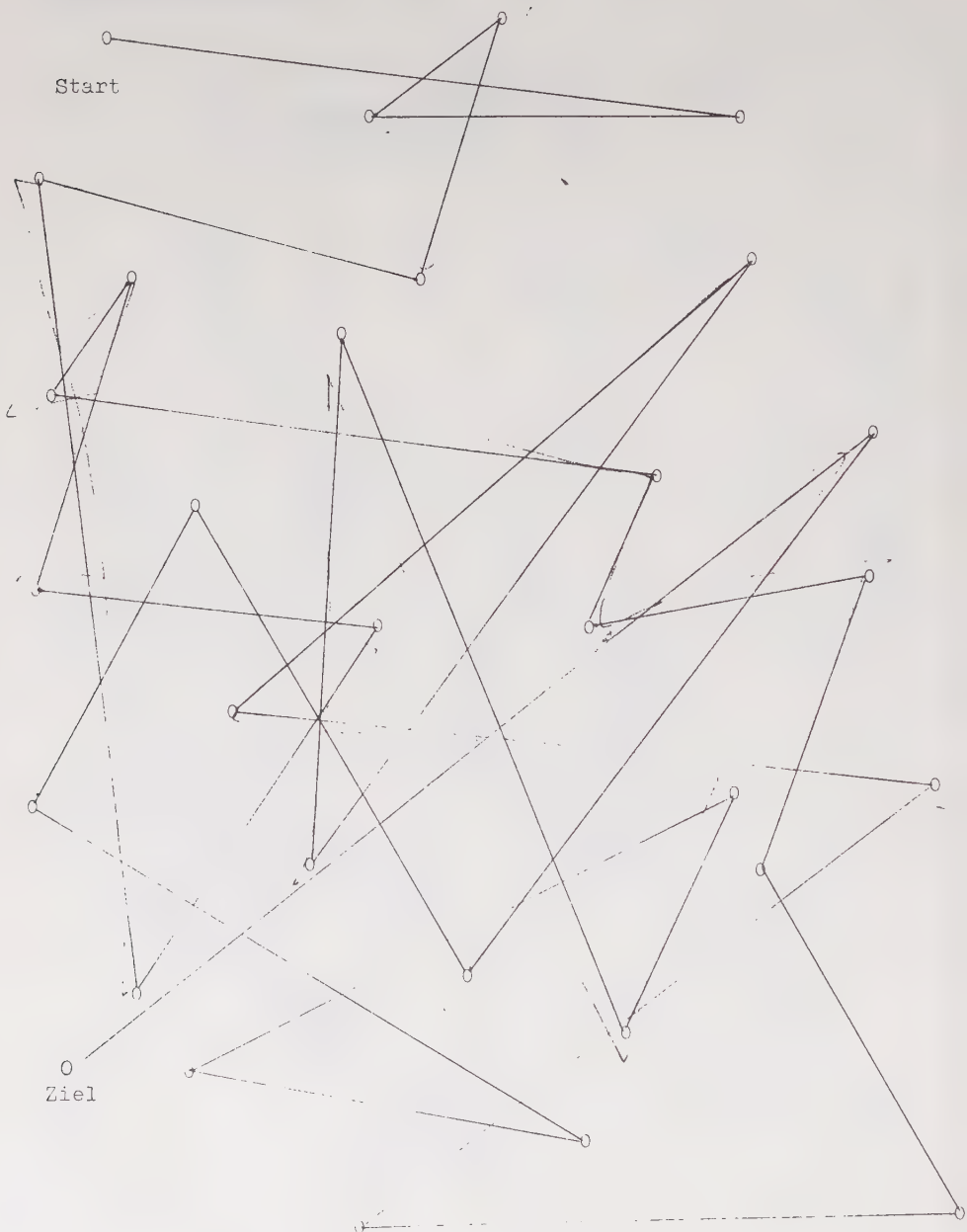
BILDBOGEN B



BILDBOGEN B

Start

Ziel



5. Diskussion der Versuchsergebnisse

5.1. Psychotrope Wirkung

Da GC 94 eine Wirkung auf psychische Funktionen ausübt, könnte man die Substanz u.a. in die Gruppe der Psychopharmaka eingliedern.

Aus der Vielzahl der chemisch sehr unterschiedlich strukturierten und verschiedenartig wirksamen psychoaktiven Stoffe lassen sich 3 Hauptgruppen herauskristallisieren:

Die Neuroleptica, die Thymoleptica und die Tranquilizer. (42)

I. Neuroleptica

Neuroleptica sind Präparate, die Psychosen günstig beeinflussen und affektive Spannungen beseitigen. Sie setzen den zentralnervösen Grundtonus herab und dämpfen die psychomotorische Aktivität, ohne daß das Bewußtsein wesentlich gestört wird. Selbst bei hoher Dosierung tritt kein narkotischer Zustand auf. (Hauptvertreter: Chlorpromazin)

II. Thymoleptica

Thymoleptica sind Medikamente mit spezifisch antidepressiven und vorwiegend psychomotorisch aktivierenden Eigenschaften. Zeitweise beobachtet man aber auch eine zentrale Dämpfung, die sich kaum von der neuroleptischen Sedierung abgrenzen läßt. (Hauptvertreter: Imipramin)

III. Tranquilizer

Tranquilizer in therapeutischen Dosen beseitigen innere Unruhe, Angst und Spannung. Sie führen einen Zustand seelischer Ausgeglichenheit, Entspanntheit und Gleichgültigkeit herbei. Im Gegensatz zu den Neuroleptica zeigen sie keine antipsychotische Aktivität. Der Einfluß auf das vegetative Nervensystem und das Extrapyramidalsystem ist bei diesen Substanzen gering. (27)
(Hauptvertreter: Meprobramat)

5.2. Phasenwirkung

Da die klinische Wirkung der Psycholeptica komplexer Natur ist, können sie nicht eindeutig als dämpfend oder anregend klassifiziert werden. Bei Verabreichung der Substanzen über einen längeren Zeitraum oder bei Dosissteigerung ändert sich ihr Wirkungsbild erheblich. (47 8)

So können beispielsweise bei geringer Dosierung die speziellen Wirkungskomponenten der Neuroleptica durch tranquilisierende oder stimulierende Effekte maskiert werden.

Im allgemeinen lassen sich bei den Wirkungen an Psyche und Vegetativum 3 Phasen unterscheiden:

1. Eine Initialphase, mit vorwiegend neuroleptisch sedierendem Effekt
2. Eine Sekundär- oder Reaktionsphase mit "ergotroper" Stimulation
3. Eine Tertiär- oder Kurphase, in der dem Organismus in der Regel die Adaptation gelingt; Neuroleptica bewirken hierbei eine Antriebsdämpfung, Thymoleptica eine Stimmungs- und Antriebsaktivierung.

Auf Grund dieser Mehrphasenwirkung und eines Vergleichs der Nebenwirkungen der 3 Psychopharmakagruppen kam man zu dem Schluß, daß offenbar kein prinzipieller Unterschied zwischen Neuroleptica, Tranquilizern und Antidepressiva besteht. (9)

Die Klassifizierung psychotroper Substanzen erfolgt vielmehr nach dem Überwiegen einzelner psychischer Eigenschaften.

Auch bei GC 94 konnten während der vierwöchigen Medikation mehrere Wirkungsphasen unterschieden werden.

Die 1. Phase, bei Verabreichung der 10mg Dosis, war durch Benommenheit, Müdigkeit, Inaktivität und Lethargie gekennzeichnet. Gegenregulationen wurden nicht beobachtet. Der Versuchsabschnitt wurde von den Versuchspersonen als unangenehm empfunden.

Der Übergang in die 2. Phase erfolgte mit der Dosiserhöhung auf 20mg. Die Intensität der zentralen Dämpfung nahm ab. Es kam zu einer Wirkungsumkehr.

Nach kurzer passagerer Müdigkeit am Morgen entfalteten die Versuchspersonen zunehmend einen Betätigungsdrang und gesteigerte Aktivität. Dabei war die Leistungsfähigkeit sichtlich erhöht. Die Probanden fühlten sich in angenehmer Weise stimuliert. Der Zustand wurde mit der Wirkung von Coffein oder anderen Weckmitteln verglichen.

Dieser thymoleptische Effekt, der auch bei einer Vielzahl von Psychopharmaka bekannt ist, könnte als Gegenregulation zur initialen Dämpfungsphase gedeutet werden.

Die 3. Phase wurde bei Verabreichung von 50 bzw. 100mg erreicht. Ähnlich wie bei Arzneimittelintoxikationen waren hier Ansprechbarkeit, Denken, Gedächtnis und Wahrnehmungen weitgehend reduziert; die Wortfindung gestört.

Die Bewußtseinstrübung reichte von anfänglicher Somnolenz, mit abnormer Schläfrigkeit, bis zum Sopor. Dabei war trotz vorhandener Weckreaktionen eine Ansprechbarkeit nicht möglich. Auch kann eine kurzfristige komatöse Bewußtlosigkeit auf Grund der abgeschwächten Reflexe, der teilweise fehlenden Reaktion auf Reize und des vorübergehenden Gedächtnisausfalls nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden.

Die nach der Bewußtseinstrübung aufgetretenen Symptome wie

Mattigkeit, Schwindel, Kopfschmerzen und Euphorie würden ebenfalls auf eine Medikamentenintoxikation hinweisen. (48)

Im EEG fanden sich dementsprechend Ermüdungszeichen mit deutlicher Frequenzlabilität und vermehrten Thetagruppen über dem Vorderhaupt. (7)

Über die neuronalen Mechanismen, die während labiler Gedächtnisstadien wirksam werden, ist bislang nur wenig bekannt.

Für das Kurzzeitgedächtnis (1 - 3 Stunden) spielen der Hippocampus, der mediale Thalamuskern, die Fornix und die corpora mamillaria eine entscheidende Rolle. Sie stehen untereinander, als auch mit der Großhirnrinde in Verbindung und werden als das "Hippokampische System" bezeichnet. Läsionen in diesem Gebiet, die u.a. auf medikamentöse Einwirkungen zurückzuführen sind, können das Kurzzeitgedächtnis völlig ausschalten. Betrifft die Läsion die primären sensorischen oder motorischen Rindenareale, dann werden vorwiegend amnestische Ausfälle sichtbar. (46, 21)

Dementsprechend ließen sich die Wortfindungsstörungen, die bei der Medikation von GC 94 auftraten, als Zeichen einer motorischen Aphasie erklären. Die literalen Paraphasien (Silbenverdrehen) würden auf die fehlende Kontrollinstanz des sensorischen Areals hinweisen.

Auch die grundlose Euphorie könnte Ausdruck einer Enthemmung von Zentren im ventralen oberen Hirnstamm sein.

5.3. Extrapyramidale Wirkung

Im Versuch hat sich gezeigt, daß bei steigender Dosis der Testsubstanz und längerer Behandlungsdauer die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten extrapyramidaler Störungen zunimmt. Die individuelle Empfindlichkeit variiert dabei sehr stark.

Am ausgeprägtesten waren die Symptome bei VP I, während sie

sich bei den übrigen Versuchspersonen nur vereinzelt bemerkbar machten.

Vor allem in der 2. Phase war eine Antriebssteigerung, kombiniert mit Schlaflosigkeit am Abend feststellbar. Dies deutet ebenso wie das veränderte Schriftbild, Nackensteifheit, ein gesteigerter Bewegungsdrang und Schluckbeschwerden auf eine extrapyramidale Symptomatik hin.

An Hand von Untersuchungen mit anderen Pharmaka konnte ein Zusammenhang zwischen der Dämpfung der Formatio reticularis und der Störung des EPMS nachgewiesen werden. (37)

Möglicherweise ist bei GC 94 ein ähnlicher Mechanismus wirksam.

5.4. Vegetative Regulationen

Charakteristisch für GC 94 ist, daß neben peripher sympathikolytischen, bei höherer Dosierung auch überschießende, sympathikotone Reaktionen mit Blutdruckanstieg, Tachykardien und stenokardische Beschwerden auftreten können.

Es muß daher eine Labilisierung zentral vegetativer Regulationen durch das Testpräparat angenommen werden.

Dieser "Vegetative Differenzeffekt" wurde von SELBACH dadurch erklärt, daß alle psychoaktiven Stoffe den Organismus antiadrenergisch und anticholinergisch beeinflussen können. Die Art der Wirkung hängt u.a. von der individuellen Reaktionsbereitschaft und der Ausgangslage ab. (47)

5.5. Herz und Kreislauf

Infolge der sympathikolytischen Beeinflussung des Gefäßsystems sanken der systolische und der diastolische Blutdruck ab. Während anfangs die zentrale Kreislaufregulation nicht sichtlich beeinträchtigt war, reichten in der 3. Phase die Regulationsmöglichkeiten nicht mehr aus, und es kam zu orthostatischen Beschwerden.

Versucht man diese vegetativen Dysregulationen zu erklären, so wäre einerseits eine Hemmung des Vasomotorenzentrums, andererseits eine Intervention im Bereich des Reflexbogens von den Barorezeptoren über die sympathischen Efferenzen möglich. (48) Positionshypotonien, die auf diesen Mechanismen beruhen, sind unter dem Einfluß einer Reihe von pharmazeutischen Substanzen bekannt.

Eine direkte toxische Einwirkung auf das Herz ließ sich bei GC 94 nicht feststellen. Entsprechende PQ-Verlängerung, QRS-Verbreiterung, ST-Senkung oder T-Veränderungen wurden nicht registriert.

5.6. Gastrointestinaltrakt

Die auffallende Appetitsteigerung der Probanden könnte sowohl peripheren als auch zentralen Ursprungs sein.

Man vermutet, daß für die zentrale Steuerung des Appetits ein Regelkreis verantwortlich ist, der vom lateralen Hypothalamus ausgeht und efferent über die Hirnrinde eine Nahrungsaufnahme auslöst. Diese führt im Organismus zu einer Hyperglykämie, die den ventromedialen Hypothalamus reizt. Durch einen Rückkopplungsmechanismus wird gleichzeitig der laterale Hypothalamus gehemmt.

Somit führt vermehrte afferente Stimulierung der Hirnrinde oder eine Unterbrechung der Rückkoppelung innerhalb der Hypothalamusbezirke zu einem gesteigerten Nahrungsaufnahmbedürfnis. (58, 48)

Möglicherweise ist GC 94 in der Lage, hier in den zentralen Regelkreis einzugreifen. Ob die biochemischen Vorgänge dabei mit biogenen Aminen in Zusammenhang stehen, ist bis heute noch nicht geklärt.

Das mittlerweile bewiesene Vorkommen von Serotonin im Hypothalamus könnte allerdings u.a. ein Hinweis dafür sein.

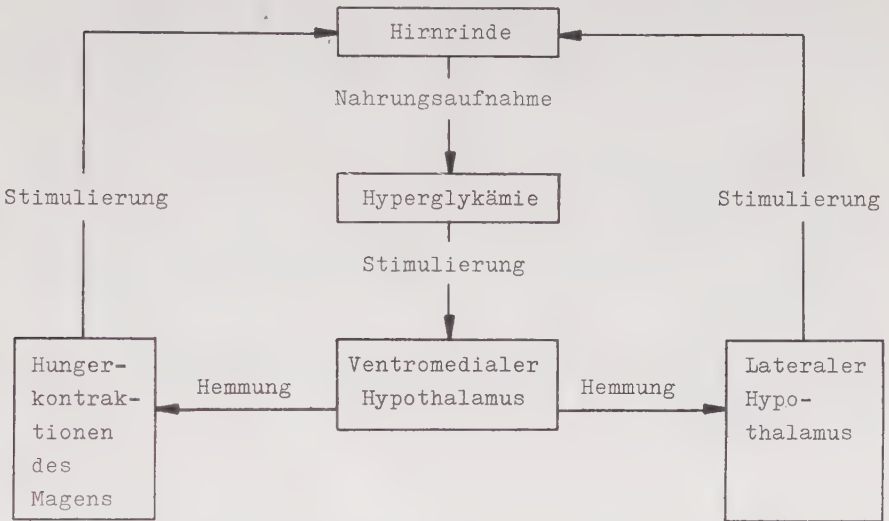


Abb. Regelkreis der Nahrungsaufnahme

In ähnlicher Weise ließe sich auch das Durstgefühl der Versuchspersonen auf ein hypothalamisches Kontrollsystem zurückführen. Gezielte Läsionen in diesem Bereich vermindern oder unterdrücken die Flüssigkeitsaufnahme; Reizung des Hypothalamus dagegen aktiviert sie.

Dabei ist die Funktion des Durstzentrums, das man ebenfalls im lateralen Hypothalamus annimmt, unabhängig vom Appetitzentrum. (58)

Auf Grund der Laboruntersuchungen sind toxische Leberstörungen bei Verabreichung des Testpräparates nicht zu erwarten.

Die alkalische Phosphatase stieg zwar bei der 20mg Dosis bei VP IV kurzfristig an, ging aber trotz Weiterführung der Medikation wieder auf ihren Ausgangswert zurück. Die übrigen Serumlabilitätsproben blieben weitgehend unverändert.

Eine cholestatische Hepatose kann somit ausgeschlossen werden.

5.7. Urogenitaltrakt

Mit Ausnahme der gesteigerten Miktionsfrequenz fielen keine wesentlichen Abweichungen der Nieren- und Blasenfunktion auf.

Nimmt man einen Einfluß der Testsubstanz auf zentralnervöse Steuermechanismen an, so ist auch dieser Effekt erklärbar, da das Miktionszentrum im Sakralmark von der Großhirnrinde aus gesteuert wird. (9)

Die endokrinen Funktionen wurden insofern beeinträchtigt, als bei VP III die Ovulation und damit die Menstruation um 5 Tage verzögert wurden. Die Ursache hierfür könnte in einer Depression des Hypothalamus mit veränderter Gonadotropinausschüttung zu suchen sein.

Es sei in diesem Zusammenhang aber darauf hingewiesen, daß sich VP III, vor Beginn des Arzneimitteltests, über einen längeren Zeitraum einer Behandlung mit Progynon C, Primolut Nor und Neogynon unterziehen mußte.

5.8. Antiserotonin- und Antihistaminspezifische Eigenschaften der pharmazeutischen Verbindung GC 94

Betrachtet man die Testsubstanz im Hinblick auf einen Histamin- und Serotoninantagonismus, so kommt man zu dem Ergebnis, daß GC 94 die Eigenschaften dieser beiden Stoffgruppen weitgehend in sich vereinigt.

Die therapeutische Wirksamkeit bei allergischen Reaktionen ist jedoch in Frage gestellt, da das Präparat, bei entsprechender Disposition, vermutlich selbst allergen wirksam ist.

An Hand einer Tabelle sollen die Wirkungen von Substanzen mit Antihistamin- und Antiserotonineigenschaften im Vergleich mit der Testsubstanz GC 94 aufgezeigt werden. (15)

	Anti- histamin	Anti- serotonin	GC 94
Appetitsteigerung	-	+	+
zentrale Stimulierung	+	-	+
zentrale Dämpfung	+	+	+
Unruhe	-	+	+
Schwindel	-	+	+
Magen-Darm-Störungen	+	+	+
Muskelschmerzen	-	+	+
Parästhesien	+	+	+
Schlaflosigkeit	+	+	+
Orthostatische Beschwerden		+	+
Mundtrockenheit	+		+
Kopfschmerzen	+	-	+

5.9. Vergleich der Wirkungseigenschaften bekannter
Psychopharmaka mit GC 94 (55)

	GC 94	Neuro- leptica	Thymo- leptica	Tranqui- lizer
PSYCHISCHE REAKTIONEN				
Müdigkeit	+	-	-	+
Antriebsminderung	+	+	-	+
psychomot. Erregung	+	+	+	+
Euphorie	+	-	+	-
psych. Labilität	+	+	+	-
beeinträchtigte Leistungsfähigkeit	-	+	-	+
Gewöhnung	+	-	-	+
NEUROVEGETATIVE REAKTIONEN				
Extrapyramidale Symptome	+	+	+	(+)
Parästhesien	+	+	+	-
Mundtrockenheit	+	+	-	+
Nausea	+	(+)	-	+
Erbrechen	-	-	-	+
Kopfschmerzen	+	-	-	+
Artikulationsstörung	+	-	-	+
ORGANREAKTIONEN				
Allergie	+	+	+	+
Ikterus	-	+	+	-
Magen-Darm-Störungen	+	+	-	+
Appetitsteigerung	+	+	(+)	+
Miktionsstörungen	+	+	+	+
Blutbildveränderungen	(+)	+	-	+

	GC 94	Neuro- leptica	Thymo- leptica	Tranqui- lizer
HERZ-KREISLAUF- REAKTIONEN				
Tachykardie	(+)	+	+	-
Herzklopfen	+	+	+	+
orthostatische Beschwerden	+	+	+	(+)
Kollaps	+	+	(+)	-
Schwindel	+	+	-	(+)

Zeichenerklärung:

+ = bekannte Wirkung

- = Wirkung nicht bekannt

(+)= mögliche Wirkung

Vergleicht man nun die Wirkungseigenschaften des Testpräparates mit den 3 bekannten Psychopharmakagruppen, so kommt man zu dem Schluß, daß es sich bei GC 94 um eine Substanz mit komplexem Wirkungsbild handelt.

Geht man davon aus, daß die pharmakologischen Untersuchungen vorwiegend eine Tranquilizerwirkung gezeigt haben, so muß man nach der klinischen Prüfung sagen, daß ein erheblicher Teil des Wirkungsbildes durch thymoleptische Effekte bestimmt wird. Die Sedierung hat nur kurzen, passageren Charakter, während psychomotorische Erregung und eine gehobene Stimmungslage über eine große Zeitspanne im Vordergrund stehen. Auch die euphorischen Zustände und die unbeeinträchtigte bis gesteigerte Leistungsbis Merkfähigkeit weisen mehr auf ergotrope und thymoleptische Eigenschaften hin. (19, 23)

Die Organreaktionen und die neurovegetativen Symptome fallen aber mehr in den Bereich der Neuroleptica und Tranquilizer.

III. ZUSAMMENFASSUNG

Die klinische Prüfung des Präparates GC 94 hat gezeigt, daß es sich hierbei um eine psychoaktive Substanz handelt, deren Wirkungseigenschaften sich größtenteils durch Beeinflussung zentralnervöser Strukturen ergeben.

Neben der zu erwartenden Tranquilizerwirkung treten vorwiegend thymoleptische und vereinzelt neuroleptische Effekte zu Tage. Die Kreislauffunktion wird unter dem Einfluß des Testpräparates sympathicolytisch geprägt, wobei jedoch mit Gegenregulationen zu rechnen ist. Orthostatische Beschwerden, Tachykardien, Herzklopfen und Schwindelgefühl lassen die Medikamentenwirkung teilweise unangenehm erscheinen.

Organspezifische Toxizität ist im Bereich des Gastrointestinal- und Urogenitaltraktes nicht zu erwarten. Lediglich nach höheren Dosen kommt es zu Magen-Darm-Störungen mit Obstipation und Nausea, ferner gesteigerter Diurese und Miktionsfrequenz.

Das Blutbild weist neben passageren Leukocytosen abfallende Erythrocyten- und Thrombocytenzahlen und leicht verringerte Hämoglobinwerte auf.

Das Wirkungsbild wird weiterhin durch allergische Hautreaktionen, Kopfschmerzen, Appetitsteigerung und extrapyramidale Symptomatik charakterisiert.

Betrachtet man die Ergebnisse mit GC 94 unter dem Gesichtspunkt der verabreichten Medikamentenmenge, so muß bei 50 und 100mg auf Grund der vegetativen, psychischen und neurologischen Befunde eine zentralnervöse Medikamentenintoxikation angenommen werden. Eine therapeutisch günstige Wirkung ergäbe sich dagegen bei 20mg. Die sedative Phase ist hier auf 60-120 Minuten beschränkt und wird in angenehmem Maße durch physische und psychische Stimulation abgelöst. Die vegetativen Begleiterscheinungen sind dabei gering. Doch auch hier sollte GC 94 nach längerer Anwendung langsam abgesetzt werden, da eine plötzliche Beendigung der Medikation mit erheblichen körperlichen Mißempfindungen verbunden ist.

IV. L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

1. ARNOLD, H.
Über psychische Wirkungen der psychotropen Pharmaka
Hippokrates¹, 1961, S. 9-14
2. BENTE, D., HIPPIUS, H., PÖLDINGER, W.
Chemische Konstitution und klinische Wirkung von
antidepressiven Pharmaka
Arzneimittelforschung 14, 1964, S. 486-490
3. BENTE, D. und ITIL, T.
Elektroencephalographische Befunde zur Wirkungsweise
der neuroleptischen Behandlungsverfahren
Arzneimittelforschung 10, 1957, S.611-615
4. BERNHEIMER, H., BIRMAYER, W., HORNYKIEWICZ, O.
Zur Biochemie des Parkinson Syndroms des Menschen
Klinische Wochenschrift 10, 1963, S. 465
5. von BRÜCKE, F.Th., HORNYKIEWICZ, O.
Pharmakologie der Psychopharmaka
Springer Verlag, Berlin, 1966.
6. CERLETTI, A., BOVE F.J.
The present Status of Psychotropic Drugs
Excerpta Medica Foundation, Amsterdam, 1969.
7. CHRISTIAN, W.
Klinische Elektroencephalographie
Thieme Verlag, 1968.
8. COPER, H., SELBACH H.
Klassifikation sowie pharmakologische und klinische
Grundlagen der Psychopharmakotherapie
Der Internist 9, 1967, S. 313-322

9. DEGWITZ, R.
Leitfaden der Psychopharmakologie für Klinik und Praxis
Wiss. Verlagsgesellschaft Stuttgart, 1967.
10. DEUTSCH, GEYER
Laboratoriumsdiagnostik
August Steinkopf Verlag, Berlin, 1969.
11. FINKE, J.
Die neurologische Untersuchung
Lehmann Verlag, München, 1968.
12. FREYHAN, F. A.
Modern Problems of Pharmacopsychiatrie
Basel, New York, 1968.
13. FREYHAN, F.
Psychomotilität, Extrapyramidale Syndrome und
Wirkungsweisen
Der Nervenarzt 11, 1957, S. 504-509
14. FRIEDEL, B.
EEG-Befunde bei Anwendung moderner Psychopharmaka und ihre
Bedeutung für die Interpretation ihrer Wirkungsweise
Medizinische Welt 25, 1960, S. 1350-1355
15. HAAS, H.
Histamin und Antihistamine
Aulendorf, 1951.
16. HAASE, H.J.
Möglichkeiten und Grenzen der Psychopharmakotherapie
Deutsche Medizinische Wochenschrift 88, 1963, S. 505-514
17. HAASE, H.J.
Disposition zur neuroleptischen Schwelle
Pharmakopsychiatrie 1, 1968.

18. HARRER, G.
Untersuchung zur Objektivierung von Tranquilizer-
effekten
Arzneimittelforschung 7, 1970.
19. HARTUNG, M.L., BENTE, D., SCHNEEWIND, K.A.
Vergleichende Untersuchungen über die Wirkung
antidepressiver und neuroleptischer Pharmaka auf
die Konzentrationsleistung
Arzneimittelforschung 14, 1964.
20. HEINRICH, K., WEGENER, I., BENDER, H.J.
Späte extrapyramidale Hyperkinesen bei neurolep-
tischer Langzeittherapie
Neuropsychopharmacology 1, 1968.
21. HELMCHEN, H., HIPPIUS, H.
Die unerwünschten psychischen Wirkungen der
Psychopharmaka
Der Internist 9, 1967.
22. HIMWICH, W., SCHADE, J.P.
Horizons in Neuropsychopharmacology/Progress in
Brain Research
Elsevier Publishing Company, Volume 16, 1965.
Amsterdam, London, New York.
23. HIPPIUS, H.
Therapeutisch unerwünschte Wirkungen der modernen
Psychopharmaka
Der Internist 9, 1960, S. 453-460
24. HIPPIUS, H., MALIN, J.P.
Veränderungen des EKG während der Behandlung mit
trizyklischen Psychopharmaka
Neuropsychopharmakologie 1, 1968.

25. HÖFLING
Physik/Oberstufe A
Dümmler Verlag, Bonn, 1964.
26. HUMMEL, P., PLETSCHER, A.
Neuropharmakologische Betrachtungen über Schlafinduktion
Praxis 41, 1964.
27. IMHOF, P.
Die Anwendung der Psychopharmaka in der inneren Medizin
Praxis 50, 1961.
28. JUCKER, E.
Fortschritte der Arzneimittelforschung
Basel, Stuttgart, 1963, Volume 5, S. 269-627
29. KÄHLER, H.J.
Störwirkungen von Psychopharmaka und Analgetika
Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft,
Stuttgart, 1967.
30. KÄHLER, H.J.
Veränderungen des Blutbildes durch Derivate des
Phenothiazins
Deutsche Medizinische Wochenschrift 86, 1961.
31. KANIG, K.
Biochemische und pharmakologische Grundlagen der
modernen psychiatrischen Pharmakotherapie
Deutsches Medizinisches Journal 16, 1961, S. 517-523
32. KLEINSORGE, H., RÖSNER, K.
Die Phenothiazinderivate in der inneren Medizin
Gustav Fischer Verlag, Jena, 1956.

33. KUSCHINSKY, G.
Taschenbuch der modernen Arzneibehandlung
Thieme Verlag, Stuttgart, 1966.
34. KÜHMSTEDT, H.
Chemie der Psychopharmaka
53. Wissenschaftl. Tagung der Pharmazeuten 1962 in Leipzig
Pharmazie 17, 1962.
35. KUSCHINSKY, LÜLLMANN
Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie
Thieme Verlag 1972.
36. LIPPERT, H.
Einführung in die Pharmakopsychologie
Hans Huber Verlag, Bern und Stuttgart, 1959.
37. MAYER, K.
Zur neurophysiologischen Wirkungsweise von Psychopharmaka
Medizinische Welt 22, 1964, S. 1213-1217
38. MERZ, L.
Grundkurs der Meßtechnik II
Oldenbourg Verlag, München und Wien, 1968.
39. MOESCHLIN
Therapie Fibel
Thieme Verlag Stuttgart, 1965.
40. NUSSER, E., DONATH, H.
Vegetative Kreislaufstörungen
Aus der inneren Abteilung des St. Marienhospitals
in Wattenscheid.
41. PLETSCHER, A.
Biogene Amine und antidepressiver Effekt
Arzneimittelforschung 14, 1964, S. 479-482

42. PLETSCHER, A.
Zur Pharmakologie der modernen Psychopharmaka
Praxis 50, 1961, S. 1322-1325
43. PLETSCHER, A., MARINO, A.
Psychotropic drugs in internal medicine
(Proceedings of an International Symposium Baia
Domizia, Italy, May 3 - 4, 1968)
Amsterdam 1969.
44. REICHEL, H., BLEICHERT, A.
Leitfaden der Physiologie des Menschen
Ferdinand Enke Verlag Stuttgart, 1966.
45. SCHALTENBRAND, G.
Spezielle neurologische Untersuchungsmethoden
Thieme Verlag, Stuttgart, 1968.
46. SCHEID, W.
Lehrbuch der Neurologie
Thieme Verlag, Stuttgart, 1966.
47. SELBACH, H.
Über regulations-dynamische Wirkgrundlagen der
Psychopharmaka in Anthropologische und Naturwissen-
schaftliche Grundlagen der Pharmakopsychiatrie
J. Achelis und H. Ditfurth.
48. SIEGENTHALER, W.
Klinische Pathophysiologie
Thieme Verlag, Stuttgart, 1972.
49. SPENGLER, J.
Psychotherapeutika
Praxis 18, 1961.

50. STILLE, G.
Zur pharmakologischen Prüfung von Antidepressiva
am Beispiel eines Dibenzodiazepins
Arzneimittelforschung 14, 1964.
51. STILLE, G., LAUENER, H., EICHENBERGER, E.
Ein pharmakologischer Vergleich klinisch gebräuch-
licher Antidepressiva
Schweizer Medizinische Wochenschrift 11, 1965.
52. STILLE, G.
Pharmacological Investigation of antidepressant
compounds Pharmacopsychiatrie 1, 1968.
53. STILLE, G., HIPPIUS, H.
Kritische Stellungnahme zum Begriff der Neuroleptika
Neuropsychopharmakologie 4, 1971.
54. TAESCHLER, M., CERLETTI, A.
Zur Pharmakologie psychoaktiver Wirkstoffe
Münchener Medizinische Wochenschrift 102, 1960, S.1000-1005
55. WANDREY, D., von LEUTNER
Neuropsychopharmaka in Klinik und Praxis
Schattauer Verlag, Stuttgart, 1965.
56. WEISS,
Diagnostische Bewertung von Laborbefunden
Lehmann-Verlag München, 1969.
57. ZETLER, G.
Pharmakologische Eigenschaften antidepressiv
wirkender Pharmaka
Deutsche Medizinische Wochenschrift 85, 1960, S.2276-2281
58. GANONG, W.F.
Medizinische Physiologie
Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York 1972.

